



# **FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**Titulación: GRADO EN ODONTOLOGÍA**

**Departamento de Estomatología**

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

**Título: PAPEL DE LA SUSTANCIA P EN EL  
DOLOR PULPAR Y PERIAPICAL. REVISIÓN  
EXPLORATORIA**

**Alumna:** María Sánchez León

**Tutor:** Juan José Segura Egea

**Curso**

**2020/2021**

**Sevilla**



FACULTAD DE ODONTOLÓGIA

DR. JUAN JOSÉ SEGURA EGEA, Profesor titular de Patología y Terapéutica Dental, adscrito al departamento de Estomatología, como director del trabajo fin de grado.

**CERTIFICA:** Que el presente trabajo titulado “EL PAPEL DE LA SUSTANCIA P EN EL DOLOR PULPAR Y PERIAPICAL. REVISIÓN EXPLORATORIA”

Ha sido realizado por MARÍA SÁNCHEZ LEÓN, bajo mi dirección y cumple a mi juicio, todos los requisitos necesarios para ser presentado y defendido como trabajo de fin de grado.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, firmo el presente certificado, en Sevilla a día 25 de mayo de 2021.

SEGURA  
EGEA JUAN  
JOSE -  
25956216A

Firmado digitalmente por  
SEGURA EGEA  
JUAN JOSE -  
25956216A  
Fecha: 2021.05.25  
17:58:19 +02'00'

D. Juan José Segura Egea.

TUTOR/A



Facultad de Odontología



D/Dña. (Apellidos y Nombre)

María Sánchez León

con DNI... 47344343Q..... alumno/a del Grado en Odontología de la Facultad de Odontología (Universidad de Sevilla), autor/a del Trabajo Fin de Grado titulado:

---PAPEL DE LA SUSTANCIA P EN EL DOLOR PULPAR Y PERIAPICAL: REVISIÓN EXPLORATORIA---

**DECLARO:**

Que el contenido de mi trabajo, presentado para su evaluación en el Curso | 2020/2021....., es original, de elaboración propia, y en su caso, la inclusión de fragmentos de obras ajenas de naturaleza escrita, sonora o audiovisual, así como de carácter plástico o fotográfico figurativo, de obras ya divulgadas, se han realizado a título de cita o para su análisis, comentario o juicio crítico, incorporando e indicando la fuente y el nombre del autor de la obra utilizada (Art. 32 de la Ley 2/2019 por la que se modifica el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, BOE núm. 53 de 2 de Marzo de 2019)

**APERCIBIMIENTO:**

Quedo advertido/a de que la inexactitud o falsedad de los datos aportados determinará la calificación de NO APTO y que asumo las consecuencias legales que pudieran derivarse de dicha actuación.

Sevilla... 25..... de... MAYO..... de 20.21....

(Firma del interesado)

SANCHEZ  
LEON MARIA  
- 47344343Q

Firmado digitalmente  
por SANCHEZ LEON  
MARIA - 47344343Q  
Fecha: 2021.05.25  
16:13:53 +02'00'

Fdo.: María Sánchez León

### ***Agradecimientos***

*Mi más sincero agradecimiento al Dr. Juan José Segura Egea por la ayuda prestada, profesionalidad y amabilidad no solo como tutor de mi trabajo de fin de grado sino también durante toda la docencia impartida en estos años.*

*Agradecer de corazón a todas aquellas personas que han andado conmigo este maravilloso camino, apoyándome y celebrando siempre cada paso junto a mí. A mis padres, hermano y amigas.*

*Y por supuesto a las que han ido recorriéndolo a la misma vez que yo, mis compañeras. A las que me llevo para siempre.*

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>2</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 CONCEPTO DE NEUROPEPTIDOS.....</b>	<b>3</b>
<b>2.2 NEUROPEPTIDOS EN EL MECANISMO DEL DOLOR DENTAL.....</b>	<b>3</b>
2.2.1 Inflamación neurogénica .....	4
2.2.2 Control del flujo sanguíneo pulpar.....	5
<b>2.3 SUSTANCIA P (SP).....</b>	<b>6</b>
2.3.1 Concepto y localización en los tejidos dentales .....	6
2.3.2 Mecanismo de SP.....	6
2.3.3 Papel de SP en la inflamación neurogénica .....	7
2.3.4 Reparación y curación de los tejidos.....	8
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>9</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>10</b>
4.1 BÚSQUEDA INICIAL.....	10
4.2 SEGUNDA BÚSQUEDA.....	10
Criterios de inclusión .....	11
Criterios de exclusión.....	11
4.3 DIAGRAMA DE FLUJO .....	12
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>12</b>
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>23</b>
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>27</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>28</b>

## **1. RESUMEN**

La evidencia actual muestra el papel central de los neuropéptidos en el mecanismo del dolor dental, destacando entre ellos a la sustancia P (SP). Es objetivo de estudio de esta revisión exploratoria de la literatura analizar el papel de este neuropéptido en el mecanismo del dolor pulpar y/o periapical y averiguar si existe asociación significativa entre sus niveles y los niveles de dolor.

*Método:* se realiza una búsqueda bibliográfica en la base de datos de Pubmed y Scopus empleando como palabras clave “substance P”, “SP”, “dental pulp”, “pulpitis”, “apical periodontitis”, “endodontic” y “pain”. Se obtuvieron 97 y 67 resultados, respectivamente.

*Resultados:* tras la selección de los estudios, se incluyen un total de 28 artículos, sin rango de año de publicación y llevados a cabo tanto en humanos como en ratas. Se valoran los niveles de SP en condiciones patológicas, así como en la respuesta a estímulos determinados determinando su relación con los niveles de dolor, no solo en dichas condiciones sino también cuando se llevan a cabo diferentes procedimientos en el tratamiento de conductos (ECA).

*Conclusión:* a pesar de que los niveles elevados de SP son estadísticamente significativos en procesos inflamatorios pulpares, dicho aumento no tiene una asociación significativa clara con respecto a los niveles de dolor.

### **1. ABSTRACT**

Current evidence shows the central role of neuropeptides in the mechanism of dental pain, with substance P (SP) standing out among them. The aim of this exploratory review of the literature is to analyze the role of this neuropeptide in the mechanism of pulpal and/or periapical pain and to find out if there is a significant association between its levels and levels of pain.

*Method:* a literature search was carried out in the Pubmed and Scopus databases using the keywords "substance P", "SP", "dental pulp", "pulpitis", "apical periodontitis", "endodontic" and "pain". A total of 97 and 67 results were obtained, respectively.

*Results:* after selection of the studies, a total of 28 articles were included, with no range of publication year and carried out in both humans and rats. SP levels are assessed in pathological conditions, as well as in response to specific stimuli, determining their

relationship with pain levels, not only in these conditions but also when different procedures are carried out in root canal treatment (ECA).

*Conclusion:* although elevated SP levels are statistically significant in pulpal inflammatory processes, such increase does not have a clear significant association with respect to pain levels.

## **2. INTRODUCCIÓN**

### **2.1 CONCEPTO DE NEUROPEPTIDOS**

Se definen como neurotransmisores o neuromoduladores peptídicos ya que se sintetizan y liberan a partir de neuronas (1). Son péptidos biológicamente activos (2), es decir, son capaces de desencadenar efectos biológicos al unirse y activar receptores de membrana de las diferentes células diana (1).

Tantos éstos como sus receptores se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo y sus diferentes efectos biológicos hacen que sus funciones sean múltiples y variables.

Además de actuar como neurotransmisores, actúan también como factores de crecimiento, hormonas y moléculas de señalización del sistema inmunológico. Es por eso que generalmente se acepta que el sistema nervioso contribuye a la fisiopatología de la inflamación periférica, y un componente neurogénico que se ha implicado en muchas enfermedades inflamatorias, incluidas las enfermedades orales como la periodontitis y la pulpitis (1). Se consideran a los neuropéptidos como principales determinantes de dicho proceso de inflamación periférica, lo que se conoce como inflamación neurogénica (3). Actualmente se sabe que también las reacciones pulpares como la inflamación son iniciadas y perpetuadas por neuropéptidos producidos por nervios sensoriales (2).

### **2.2 NEUROPEPTIDOS EN EL MECANISMO DEL DOLOR DENTAL**

La inflamación y el dolor son procesos que están indudablemente ligados, particularmente en relación con las condiciones endodónticas que afectan a la pulpa dental (2).

La transmisión del dolor ocurre tras la detección de un estímulo apropiados por parte de las neuronas aferentes primarias, que codifican esta información por la frecuencia y las características de la descarga del potencial de acción y la transmite a las neuronas de segundo orden mediante la liberación de neurotransmisores. Además de la liberación central de neurotransmisores, las neuronas aferentes primarias también liberan estas sustancias desde las terminales periféricas ubicadas en la pulpa dental y el tejido perirradicular (4).

La pulpa dental está densamente innervada por neuronas nociceptivas. La gran mayoría de las neuronas sensoriales del ganglio trigémino (TG) que inervan la pulpa dental dan lugar a fibras mielinizadas (A) y unas pocas dan lugar a fibras amielínicas (C). Mientras que las fibras mielinizadas están involucradas en la señalización de un dolor agudo, punzante y bien localizado que se origina en la dentina y la pulpa periférica, las fibras amielínicas están involucradas en la señalización de un dolor sordo, adolorido y mal localizado que se origina en la pulpa misma. De esta manera, los primeros juegan un papel importante en la sensibilidad de la dentina y los segundos juegan un papel importante en el dolor inflamatorio pulpar (5). Como bien es sabido, la pulpa está rodeada de dentina con baja capacidad de distensibilidad que limita su capacidad para aumentar su volumen durante la inflamación (2).

### **2.2.1 INFLAMACIÓN NEUROGÉNICA**

La inflamación se produce en la pulpa como resultado de la exposición a irritantes microbianos, mecánicos y químicos (6), como los mediadores inflamatorios que actúan sobre los receptores ubicados en las terminaciones terminales (1). La inflamación de la pulpa dental es un proceso complejo en el que intervienen una gran variedad de reacciones nerviosas, vasculares y moleculares que son componentes clave del fenómeno neurogénico (7), (6).

En los capilares pulpares, vasodilatación, extravasación de plasma y acumulación de los mediadores inflamatorios provocan un aumento de la presión intrapulpar, lo que provoca dolor. Este dolor se ve aumentado por la presencia de bradicinina, que se forma por la rotura de los vasos sanguíneos y los metabolitos del ácido araquidónico liberados por las células inmunitarias y el tejido lesionado. Además, los neuropéptidos liberados por las fibras sensoriales, citoquinas y enzimas proteolíticas producidas por las células

inmunes causan aún más aumento en el dolor y la inflamación (6). Cabe destacar que los aumentos locales de los mediadores inflamatorios desencadenan a su vez la liberación de neuropéptidos, lo que conduce a una inflamación neurogénica, que incluye vasodilatación, extravasación de plasma y reclutamiento / regulación células inmunes como macrófagos, mastocitos y linfocitos (se ha identificado que estas células expresan receptores de neuropéptidos funcionales en su membrana celular y, por lo tanto, pueden responder a su señal biológica). Además del aumento de mediadores inflamatorios que estimulan la liberación de neuropéptidos, también se produce un brote de fibras aferentes (2).

### **2.2.2 CONTROL DEL FLUJO SANGUÍNEO PULPAR**

Los neuropéptidos juegan un papel activo durante la inflamación neurogénica de la pulpa, controlando su flujo sanguíneo y regulando las etapas posteriores del proceso de inflamación y reparación (4).

La activación del sistema nervioso simpático reduce el flujo sanguíneo pulpar a través de la liberación local de neurotransmisores en la pulpa que incluyen norepinefrina, NPY y trifosfato de adenosina (1). Se ha demostrado que la vasoconstricción simpática en la pulpa dental del gato inhibe fuertemente la excitabilidad de los nervios sensoriales intradentales. Las fibras de tipo A pierden rápidamente su sensibilidad normal durante la isquemia pulpar. De esta manera, estímulos que normalmente excitan a los nervios sensoriales de la pulpa, son ineficaces durante el periodo de activación simpática (1). El control del flujo sanguíneo pulpar también involucra a los nervios aferentes peptidérgicos del ganglio trigémino. Aunque estas neuronas se clasifican como sensoriales, debido al alto contenido de neuropéptidos, estas fibras causan vasodilatación e inhiben la vasoconstricción simpática en respuesta a la estimulación dolorosa del diente. Los neuropéptidos liberados de estas fibras incluyen SP, NKA y CGRP. SP y CGRP son potentes vasodilatadores mientras que NKA tiene un efecto mucho menor sobre el flujo sanguíneo pulpar. Al activar los nervios sensoriales, se liberan neuropéptidos, lo que induce un aumento duradero del flujo sanguíneo y una mayor permeabilidad vascular en la pulpa (1).

Como se ha desarrollado, existe evidencia que los neuropéptidos juegan un papel central en los mecanismos del dolor dental. Entre ellos, la evidencia actual destaca a la sustancia P (1).

## **2.3 SUSTANCIA P (SP)**

### **2.3.1 CONCEPTO Y LOCALIZACIÓN EN LOS TEJIDOS DENTALES**

La sustancia P (SP) es un neuropéptido producido en un subconjunto de cuerpos celulares de neuronas periféricas sensoriales sensibles a la capsaicina localizados en la raíz dorsal y los ganglios del trigémino, que desempeña un papel fundamental en la transmisión de estímulos nocivos en la médula espinal. Además, la estimulación de la terminal periférica de las neuronas da como resultado la liberación periférica de varios neuropéptidos, incluido SP (3).

SP fue el primer neuropéptido identificado en los tejidos dentales (1). Está contenido en abundancia en las fibras que inervan la pulpa dental y la dentina (2). Se sabe que se encuentra tanto en la pulpa y el periodonto (6). En la pulpa central, las fibras SP atraviesan muy cerca de los vasos sanguíneos. En la periferia, muchas fibras SP están directamente asociadas con pequeños vasos sanguíneos. Sin embargo, algunas fibras SP no tienen una asociación obvia con los vasos sanguíneos y, de hecho, no todos los vasos sanguíneos están acompañados de estas fibras (1).

Debemos destacar que otros neuropéptidos además de la SP están presentes en las mismas neuronas sensoriales sensibles a la capsaicina, ya sean proinflamatorios como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (cGRP) y la neuroquinina A (NKA), o con actividad antiinflamatoria como galanina y somatostatina (3). En general, los mismos estímulos que liberan SP también evocarán la liberación de NKA y CGRP, incluida la estimulación térmica, mecánica y química, con sustancias como la capsaicina y mediadores inflamatorios como bradicinina y prostaglandinas (1). Sin embargo, SP puede considerarse el péptido más representativo implicado en la inflamación neurogénica y es el más estudiado en fisiología y patología dental (3).

### **2.3.2 MECANISMO DE SP**

Debido a que los neuropéptidos no pueden atravesar las membranas celulares, las células diana deben expresar el receptor apropiado en su membrana plasmática y el

receptor debe tener un sitio de unión en la superficie extracelular de la célula.(1)  
 Los efectos biológicos de la SP liberada se inducen tras su unión a receptores NK específicos acoplados a proteínas G. Hay 3 tipos de receptores NK1, NK2 y NK3, que muestran preferencias por SP, NKA y NKB, respectivamente. Es destacable que no existe gran selectividad y todos pueden actuar sobre los tres receptores en determinadas condiciones tales como la disponibilidad del receptor o a altas concentraciones del péptido (3). Sin embargo, SP actúa principalmente sobre los receptores NK1 y la simulación del receptor NK1 induce varios sistemas de segundos mensajeros, como la fosfolipasa C intracelular inositol 1,4,5-trisfato (IP3) con la consiguiente elevación del calcio intracelular (3).

Estos receptores están presentes en altas concentraciones en los tejidos dentales (2). Una localización de gran importancia de los receptores NK1 es en la mayoría de las células inflamatorias, como los mastocitos y los macrófagos, y en otras células del tejido conectivo (1).

### 2.3.3 PAPEL DE SP EN LA INFLAMACIÓN NEUROGÉNICA

La interacción de la SP con sus receptores induce directamente vasodilatación con aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y permite la extravasación del plasma y la degranulación de los mastocitos (3). Además, los linfocitos y granulocitos pueden ser estimuladas por SP para producir mediadores proinflamatorios y citocinas. Es el papel inmunomodulador de este neuropéptido (1). Figura 1.

SP también actúa como un potente agente quimiotáctico, que recluta más células inflamatorias en el tejido pulpar (3).

La secreción periférica de la sustancia P es iniciada por mediadores inflamatorios como prostaglandinas, leucotrienos y bradicininas . La sustancia liberada P promueve aún más la liberación sostenida de mediadores inflamatorios de corta duración que proporcionan un nuevo suministro de prostaglandinas, leucotrienos y bradicininas (8). La gran cantidad de mediadores inflamatorios y nociceptivos

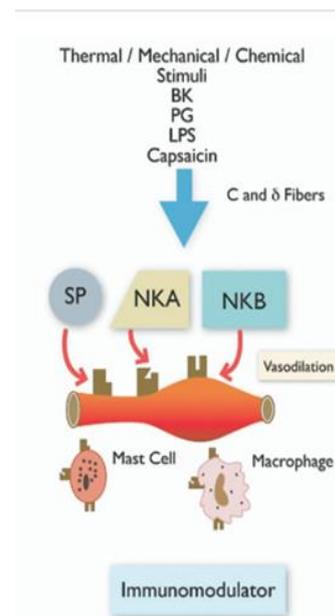


Figura 1. Tomada de Neuropeptides in dental pulp: the silent protagonists. J Endod. 2008 Jul;34(7):773-88.

sensibiliza dramáticamente a los nociceptores, los estimula a liberar más SP tanto en la médula espinal como en la pulpa dental, y aumenta aún más la sensibilidad al dolor (3).

Por otro lado, la histamina que se libera por la degranulación de los mastocitos, amplifica los procesos vasculares y activa los nociceptores (3).

Todos estos acontecimientos moleculares acaban por sostener la síntesis y liberación de nuevas SP, perpetrando así el círculo vicioso (Figura 2). Además, estos mecanismos no implican únicamente fibras en el lugar del daño tisular, sino que se extienden también a tejidos circundantes no dañados, donde causan una hiperalgesia secundaria (3).

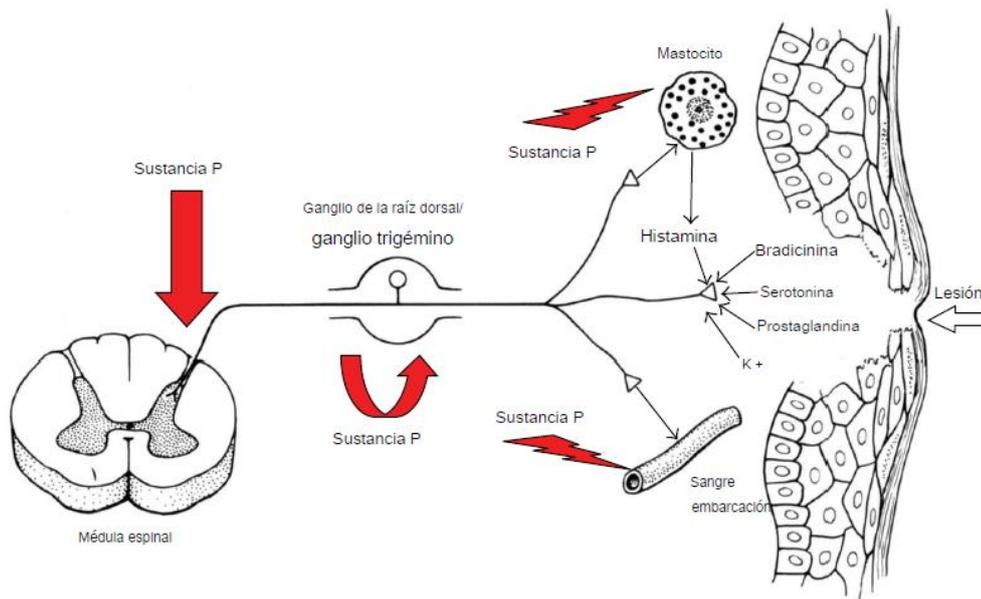


Figura 1: El papel de la sustancia P en la inflamación neurogénica.

Figura 2. Tomada de: *Peripheral mechanisms of dental pain: the role of substance P. Mediators Inflamm.* 2012;2012:951920.

Sobre esta base, la SP puede considerarse un importante mediador de la inflamación neurogénica y la hiperalgesia asociada y representa un objetivo prometedor para las terapias destinadas a controlar el dolor y minimizar las consecuencias nocivas de las lesiones tisulares (3).

### 2.3.4 REPARACIÓN Y CURACIÓN DE LOS TEJIDOS

En los tejidos sanos, la liberación de SP basal juega un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis tisular (3). En la pulpa del diente, la sustancia P funciona para iniciar

procesos protectores inflamatorios de vasodilatación y aumentar la capacidad de permeabilidad vascular, además de enviar información a los centros superiores para que se puedan provocar las reacciones de detección apropiadas del sistema nervioso central (9). Es por ello que cabe destacar, que además de los efectos vasodilatadores e inmunomoduladores, SP (y CGRP) ejercen efectos estimulantes sobre el crecimiento de células pulpares como fibroblastos y células similares a odontoblastos. Es importante darse cuenta de que estas neuronas peptidérgicas nociceptivas no solo señalan la aparición de daño tisular al desencadenar un aluvión aferente de regreso al SNC, sino que también regulan la respuesta periférica al daño tisular mediante la liberación de neuropéptidos en los tejidos de la pulpa dental (1). Estimula la producción de varias citocinas implicadas en la cicatrización de heridas; tiene un papel importante en la angiogénesis, la proliferación de células epidérmicas y la proliferación de capilares y fibroblastos. Está demostrado que su reducción provocó directamente la respuesta de curación anormal. Estas características de la sustancia P exhiben el papel de la sustancia P en el proceso de curación, aunque su papel es complejo (9).

Por tanto, la sustancia P ha demostrado tener un papel importante no solo en la transmisión del dolor pulpar y periapical sino también en otros mecanismos que implican la reparación de tejidos dentales. Así, es fundamental conocer su mecanismo de acción para llegar a comprender los mecanismos periféricos del dolor. Sin embargo, parece que aún no está bien definido y es por ello por lo que decidimos realizar una revisión sistemática de la literatura existente con respecto a ello.

### **3. OBJETIVOS**

La presente revisión de la literatura tiene como objetivo analizar de forma sistemática la evidencia científica disponible acerca del papel que cumple la sustancia P en el dolor pulpar y periapical con intención de aclarar, al menos con respecto a SP, el mecanismo periférico del dolor. Como objetivo secundario también evaluamos la relación entre SP y diferentes medicamentos usados para aliviar el dolor en distintos procedimientos odontológicos (tratamiento de conductos y blanqueamientos).

## **4. MATERIAL Y MÉTODO**

En esta revisión sistemática hemos analizado la literatura científica publicada en relación a SP en relación a la patología pulpar y periapical. En el proceso de realización se han realizado varias búsquedas que se detallan a continuación:

### **4.1 BÚSQUEDA INICIAL**

En la primera búsqueda se emplearon los siguientes términos: “substance P, “neuropeptide”, “dental pulp”, “pulpitis”, “apical periodontitis”, “endodontic” y “pain”. Se combinaron usando los operadores booleanos AND y OR resultando la siguiente estrategia de búsqueda: “Substance p AND neuropeptide AND (“dental pulp” OR pulpitis OR “apical periodontitis” OR endodontic) AND pain”.

La búsqueda se llevó a cabo en la base de datos de Pubmed ya que los resultados encontrados en la base de datos de Scopus estaban incluidos en la anterior base de datos por lo que no aportaban información útil en nuestra revisión. Se obtuvieron 45 resultados.

### **4.2 SEGUNDA BÚSQUEDA**

En la segunda búsqueda se emplearon los términos: “substance P”, “SP”, “dental pulp”, “pulpitis”, “apical periodontitis”, “endodontic” y “pain”. Se combinaron empleando los operadores booleanos AND y OR y se elaboró la siguiente estrategia: (“substance P” OR SP) AND (“dental pulp” OR pulpitis OR “apical periodontitis” OR endodontic) AND pain.

La búsqueda se llevó a cabo tanto en la base de datos de Pubmed como Scopus y se obtuvieron 97 y 67 resultados, respectivamente.

Para seleccionar los artículos en las diferentes búsquedas, se definieron los criterios de inclusión y exclusión y se seleccionaron aquellos artículos que fueron adecuados:

### **Criterios de inclusión**

1. Artículos publicados en cualquier año.
2. Artículos de estudios realizados en humanos adultos o ratas.
3. Artículos de los que se podía obtener el texto completo.
4. Artículos publicados en inglés o español.

### **Criterios de exclusión**

1. Artículos sobre estudios realizados en pacientes infantiles o animales diferentes a ratas.
2. Artículos a los cuales no se podía acceder.
3. Artículos publicados en idiomas diferentes al inglés o español.
4. Artículos que no tuvieran relación con el tema a revisar.
5. Artículos cuya información es poco útil para la revisión.

**Búsqueda inicial:** de los 45 artículos, se descartaron sólo con la lectura del título, un total de 10 artículos. Tras el análisis más detallado de los restantes, se decidieron excluir 6 artículos. Además, a un total de 7 no pudimos tener acceso. Por tanto, finalmente, excluimos 23 e incluimos 22 para la revisión sistemática.

### **Segunda búsqueda:**

- De la búsqueda en Pubmed, de los 97 resultados, se seleccionaron 40 artículos pero 36 eran duplicados, incluidos en la búsqueda anterior. Por tanto, de esta búsqueda, descartamos los 36 artículos duplicados y 21 artículos que bien por el título o por su análisis más detallado no tenían información útil para nuestra revisión. Finalmente, decidimos incluir 4 artículos de esta segunda búsqueda.

- De la búsqueda en Scopus, obtuvimos 67 resultados con 38 duplicados con la búsqueda en la base de datos de Pubmed, los cuales excluimos. Además, tras la lectura del título descartamos 14 artículos más. Tras la lectura del resumen se decidió descartar 6. De los artículos restantes no tuvimos acceso a 7 y solo obtuvimos acceso a 2. Por tanto, 2 artículos fueron seleccionados de nuestra búsqueda en Scopus.

### 4.3 DIAGRAMA DE FLUJO

Los resultados quedan organizados en el siguiente diagrama realizado basándonos en la declaración PRISMA (figura 3). (10)

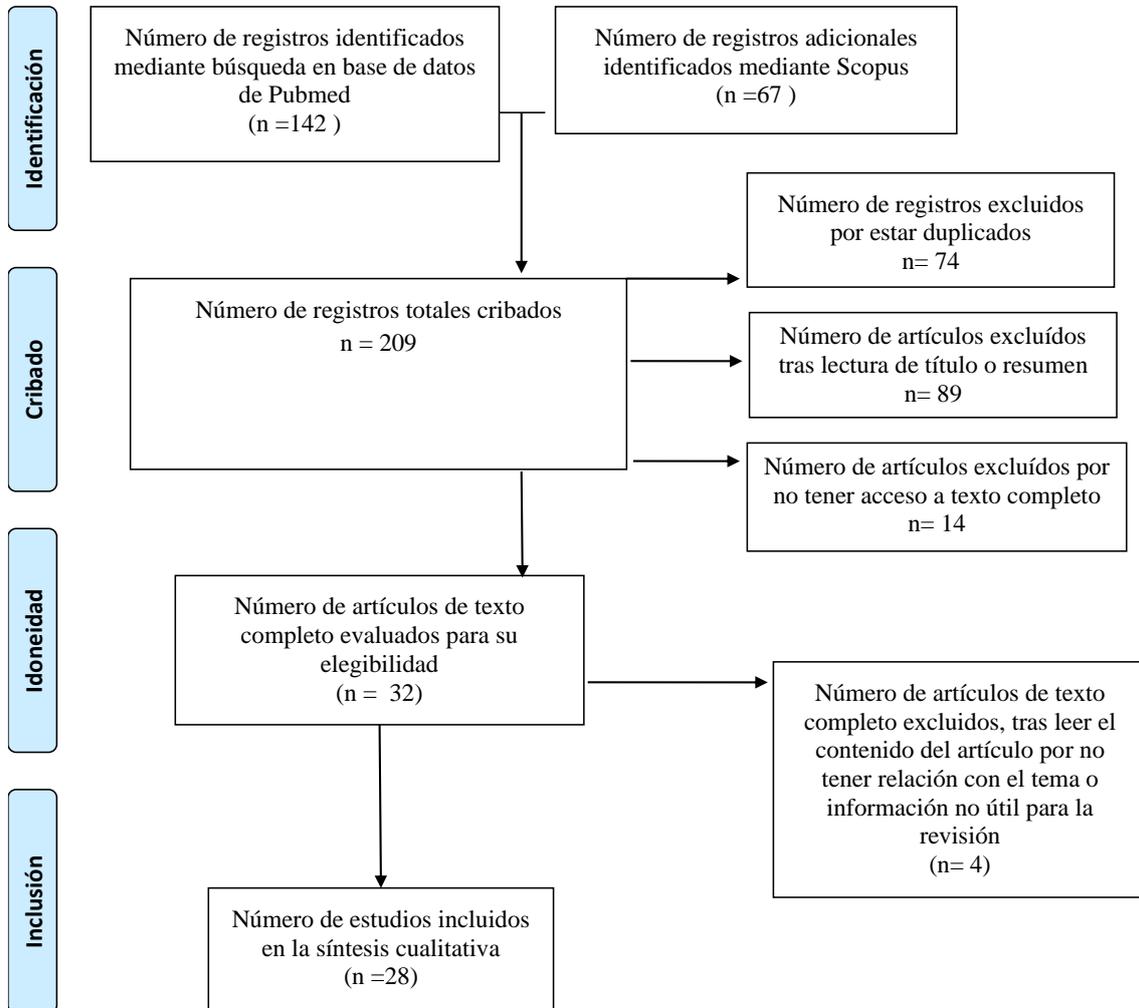


Figura 3. Fuente: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement

## 5. RESULTADOS

Se incluyen en los resultados de la revisión, por un lado, **estudios observacionales** que se han llevado a cabo para valorar la localización en la estructura pulpar tanto de *rata* (29) como *humana* (4), sus niveles en diferentes muestras humanas; en pulpas cariadas (19), en FGC en dientes con PIS (20), (5) y pulpas en dientes con PIS (2), (21), (5).

Además, recientemente se ha analizado su coexpresión con VLGUT en pulpas sanas de ratas y humanos, de forma comparativa (30).

Por otro lado, **estudios experimentales** en *ratas* han estudiado los efectos de diferentes actuaciones en los niveles de SP, tales como la estimulación eléctrica (22), (24), (26), la administración de analgésicos (23), la extirpación unilateral del ganglio cervical y la preparación de cavidad (25) y la administración de analgésicos en conjunto con el blanqueamiento dental (27), (28).

Efectos de diferentes actuaciones en los niveles de SP en *muestras humanas* también han sido estudiados; preparación de la cavidad sin exposición pulpar (6), estimulación eléctrica y niveles en FGC (10), efectos de ECA y métodos diversos empleados durante ECA (diferentes irrigantes, empleo de fotobiomodulación...) en muestras de FGC (11), (13), (8), en muestras de AFS (13), (7), (17) y saliva (18). Además, el efecto de la aplicación de láser en retratamiento de conductos (12) y en dientes con PIS (14).

E. Velasco et al. (32) interpretan en su artículo (elaborado como carta al editor) el papel de este péptido tanto en el sistema nervioso como inmunológico, haciendo referencia su papel en el mecanismo del dolor e inflamación dental. Describen la unión de SP al receptor NK1 como desencadenante de todos los mecanismos que conlleva, principalmente el mecanismo del dolor analizando posibles terapias con antagonistas de NK1 para el control del dolor. Son estas las que quedan reflejadas en el siguiente cuadro, junto a los resultados de todos los estudios incluidos.

## 5.1 ESTUDIOS EN HUMANOS

### Estudios experimentales

Autores	Año	Diseño de estudio	Muestra	Asociación con niveles de SP	Revista y factor de impacto (JCR) 2019
J.Caviedes-Bucheli et al. (6)	2005	Ensayo clínico	Pulpas sanas Control: 5 Grupo experimental: 5 (preparación de cavidad sin exposición pulpar)	SÍ; SP ↑↑ (p=0,014)	Journal of endodontics JCR: 3,118
N.Avellan et al. (11)	2008	Ensayo clínico	FGC Control: 8 Grupo experimental: 8 (estimulado con corriente constante)	SÍ; SP ↑↑ (p= 0,03) durante periodo de estimulación	Acta odontologica Scandinavica JCR: 1,573
S. Shin et al. (12)	2011	Ensayo clínico	FCG de 35 pulpas necróticas o PA. Muestras pre y post ECA.	SÍ; P=0,425 - No relación entre SP y percusión, movilidad o presencia de fístula	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology

Y. Yoo et al. (13)	2014	Ensayo clínico	Exudado radicular antes y después de retratamiento endodóncico(PAC): - Convencional (C) - C+ Láser Nd-YAG (L)  (n= 40)	- SÍ, en L: SP y dolor ↓↓ (espontáneo y percusión) -NO, en C: ↓↓ Dolor percusión / SP =	Journal of endodontics
H. Bıçakcı, et al. (14)	2016	Ensayo clínico	FGC y AFS 20 SPG 20 PCIG  (preparación estándar (SPG) y preparación con irrigación continua (PCIG))	NO; - Dolor SPG = dolor PCIG (pre y post) con ↓↓ dolor post. en ambos. - SP↑↑ en AFS de SPG en pre y post con respecto a PCIG.	Journal of Endodontics
K. Ramalho et al. (15)	2016	Ensayo clínico ciego	PIS n=60 G1: 15 Control. G2: 15 LTP placebo G3: 15 LTP 4J/cm <sup>2</sup> G4: 15 LTP 40J/ cm <sup>2</sup> Se evalúa <u>dolor post</u> (EVA)  LTP: fototerapia con láser	Antes: G1=G2=G3=G4 Inmediatamente después: G2, G3 y G4 ↓↓ G2=G3=G4 15 min. Después: G2 y G3 ↓↓	Lasers in medical science JCR: 2,342
D. Kherlakian et al.(16)	2016	Ensayo clínico	n=210 G1: 70 Reciproc	NO G1=G2=G3	Journal of endodontics

			G2: 70 Waveone G3: 70 ProTaper Next Se evalúa relación <u>dolor post</u> en pulpas sanas		
A. Gomes et al. (17)	2017	Ensayo clínico	n=55 (PIS o necrosis pulpar) Se evalúa <u>dolor</u> <u>intraoperatorio</u> empleando sistemas de múltiples fililas (Mtwo) y de una sola (Reciproc).	NO Mtwo= Reciproc	Restorative dentistry & endodontics
E. Doğanay Yıldız et al.(9)	2019	Ensayo clínico	FGC en PAA 13 tto de conductos + placebo (P) 13: tto + PMB (fotobiomodulación)	NO; - PMB: ↑↑SP (p=0,005) y dolor↓↓ en postoperatorio. - En P, SP pre= SP post. - Dolor pre P = dolor pre PMB (p=0,460). - Dolor post P ↑ que PMB	LASERS IN MEDICAL SCIENCE JCR: 2,342
L.Bamini et al. (8)	2020	Ensayo clínico	S1 y S2 PIS: 36 <u>Irrigación</u> NaCl: 14	- SI, S1 P<0,05 en pre. - NO: S2. - No asociación sig. entre irrigantes/ SP ni con dolor post.	Australian Endodontic Journal JCR: 1,120

			NaClO (3%):11 Ketorolaco: 11		
J. Evangelin et al. (18)	2020	Ensayo clínico	S1 y S2 PIS: 42 <u>Irrigación</u> NaCl: 11 NaClO (3%):11 Ketorolaco: 10 DEX:10	- NO en pre ni postoperatorio. - SI en dolor intra S1 (P < 0.5). - NO asociación sig. de irrigantes con SP, si con dolor post: (↑NaClO, ↓DEX)	Australian Endodontic Journal
H. Arslan et al. (19)	2020	Estudio piloto	Saliva n=12 (PAA) Pre y post ECA	SÍ; - SP↓↓ (p=,0,005) -Dolor↓↓ (p=0,04)	Restorative dentistry & endodontics
E. Velasco et al. (20)	2021	Carta al editor	Efectos de antagonistas de NK1 en el control del dolor	- NO: aprepitant a dosis antieméticas = - Antagonista NK CP-99 994 actuó como analgésico pero no superó el tiempo de control de dolor con respecto a ibuprofeno	Journal of biological regulators and homeostatic agents JCR: 1,506

### Estudios observacionales

<b>Autores</b>	<b>Año</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Objetivo (O) y/o resultados (R)</b>	<b>Revista y JCR</b>
----------------	------------	------------------------	----------------	--	----------------------

H. Rodd, F. Boissonade (21)	2000	Transversal (casos y controles)	Pulpas Control:19 MC: 22 moderadamente cariosa EC: 21 extremadamente cariosa	<b>O:</b> valorar niveles de SP y su relación dolor. <b>R:</b> -SP ↑↑ en EC corona -SP ↑↑ en EC en plexo subodontoblástico. - SP ↑↑ en muestras dolorosas (n=10).	European Journal Of Oral Sciences JCR: 2,220
L. Awawdeh et al. (22)	2002	Transversal (casos y controles)	FGC <b>PIS:</b> 54 <b>Control<sub>1</sub>:</b> 54 (C <sub>2</sub> ) (contralateral) <b>Control<sub>2</sub>:</b> 54 (C <sub>2</sub> ) (adyacente) Post ECA: n= 21	<b>O:</b> comparar niveles de SP (entre otros). <b>R:</b> - PIS/ C <sub>1</sub> : SP ↑↑ (p<0,001) - C <sub>2</sub> mostró valores intermedios con C <sub>1</sub> y PIS. Post ECA: PIS: ↓↓ // C <sub>1</sub> y C <sub>2</sub> : =	European Journal Of Oral Sciences
L. Awawdeh et al. (2)	2002	Transversal (casos y controles)	Pulpas Control :20 PIS:46	<b>O:</b> comparar niveles de SP (entre otros) <b>R:</b> SP ↑↑ (P = 0,02)	Journal of endodontics
W. Bowles et al. (23)	2003	Transversal in vivo	Pulpas PIS: 16 Control: 8	<b>O:</b> comparar niveles in vivo de SP. <b>R:</b> SP ↑↑ (p=0,001) Pacientes control puntuación 0 y PIS 8,15 de media (EVA)	International endodontic journal JCR: 3,801
G.Akbal Dincer, et al. (6)	2020	Transversal (casos y controles).	PIS: 20 Pulpas sanas (control): 20	<b>O:</b> comparar niveles de SP (entre otros) en pulpa y FGC.	Journal of endodontics

				<p><b>R:</b> SP ↑↑ en PIS en pulpa y FGC (P = .005 y P &lt; .001) y se asocia a mayor dolor. SP ↓ tras tto en FGC.</p>	
S.Park, et al. (5)	2020	Transversal (descriptivo)	9 pulpas de PM superiores sanos	<p><b>O:</b> Investigar la distribución de varicosidades axonales y la expresión de NT en ellas. <b>R:</b> Los axones SP<sup>+</sup> y CGRP<sup>+</sup> las tenían igualmente densas en toda la pulpa y se asocian a VGLUT2 y no con PV (parvalbúmina)</p>	Scientific reports JCR: 3.998

## 5.2 ESTUDIOS EN RATAS

### Estudios experimentales

<b>Autores</b>	<b>Año</b>	<b>Diseño de estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Objetivos (O) y resultados (R)</b>	<b>Revista y factor de impacto (JCR)</b>
Y. Kotani et al. (24)	1986	Ensayo clínico	<p><b>G1:</b> estimulación eléctrica pulpar. <b>G2:</b> anestésicos volátiles <b>G3:</b> administración intraarterial de bradicinina</p>	<p><b>O:</b> comprobar los efectos de estímulos nocivos en niveles de SP centrales. <b>R:</b> - G1 de 30 min ↑↑ SP - G2: metoxiflurano 0,3% ↑↑ SP en médula espinal y ↓↓ en protuberancia. Éter dietílico 5% ↑↑ SP en médula -G3: ↑ SP en protuberancia.</p>	Japanese journal of pharmacology

D.Hong et al.(25)	1993	Ensayo clínico	<p><b>G1 (n=3)</b> 1h DEX: 2 con lesiones A y B Control: 1 (sin tto)</p> <p><b>G2 (n=3)</b> 24h y 1h DEX: 2 con lesiones A y B. Contro:1 con Veh.</p> <p><b>G3 (n=4)</b> 1h DEX: 2 con lesiones A y B Control: 2 Veh.</p> <p><b>G4 (n=3)</b> 1h DEX: 2 con lesiones A Control: 1 con veh</p> <p><b>G5 (n=4)</b> 5 días y 1h DEX con lesiones A y B: 2 Control: 2, 5 días y 1h veh.</p> <p>Veh: vehículo de solución salina A: cavidad clase V B: exposición pulpar</p>	<p><b>O:</b> comprobar efectos de DEX en nervios dentales en respuesta a lesión.</p> <p><b>R:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fibras SP ↑ en veh.</li> <li>- Fibras SP ↓↓ en DEX (p&lt;0,05) siendo similares entre grupos.</li> <li>- Profundidad de cavidad cambió en la misma medida entre todos los grupos.</li> <li>- Fibras SP terminaban en pulpa.</li> </ul>	Pain
M. Zubryzcka et al. (26)	2002	Ensayo clínico	<p style="text-align: center;">n=40</p> <p><b>G1:</b> control <b>G2:</b> LCR tras estimulación PAG <b>G3:</b> LCR tras estimulación pulpar <b>G4:</b> ambas acciones</p>	<p><b>O:</b> comprobar relación SP en LCR tras estimulación pulpar y en PAG.</p> <p><b>R:</b> SP ↑↑ en G3 (p=0,01)</p>	Brain Research JCR: 2,733
S.Haug et al. (27)	2001	Ensayo clínico	<p style="text-align: center;">Pulpas</p> <p>Controles: 4 Grupo experimental: 9</p>	<p><b>O:</b> investigar el efecto de extirpación unilateral del ganglio cervical superior en la inervación</p> <p><b>R:</b> SP en pulpas experimentales = SP en control.</p>	Experimental neurology JCR: 4, 691

M.Zubrzycka et al. (28)	2011	Ensayo clínico	Se llevaron a cabo varios experimentos, con diferentes puntos de estimulación eléctrica, para cada uno n=10	<p><b>O:</b> efecto de la estimulación eléctrica pulpar y/o PAG en niveles de ARNm de neuropéptidos.</p> <p><b>R:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estimulación pulpar ↑↑ ARNm SP (p&lt;0,001)</li> <li>- Estimulación PAG ↓↓ ARNm SP</li> <li>- Estimulación pulpa + PAG ↓↓ ARNm SP</li> </ul>	Brain research JCR: 2,733
M. de Oliveira Gallinari et al. (29)	2019	Ensayo clínico	<p>Pulpa de 63 rata tras aplicación de analgésicos + blanqueamiento (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 35%) (B) o placebo (P)</p> <p>Control: 21 (B/P)</p> <p>Otosporin + B /P: 21</p> <p>Paracetamol + B/P: 21</p>	<p><b>O:</b> comprobar niveles de SP</p> <p><b>R:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupos P no diferencias sig.</li> <li>- Inmunomarcado alto en: <ul style="list-style-type: none"> <li>- B hasta 24h.</li> <li>- B+fármacos a las 0h.</li> </ul> </li> </ul>	PLoS One JCR: 2,740
L. da Silva et al. (30)	2020	Ensayo clínico	<p>Pulpa de 62 ratas tras aplicación de analgésicos + blanqueamiento H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 38% (B) o placebo (P)</p> <p><b>GI:</b> control</p> <p><b>GII:</b> blanqueamiento</p> <p><b>GIII:</b> ibuprofeno (I) + P</p> <p><b>GIV:</b> I+ B</p> <p><b>GV:</b> desensibilizante KNO<sub>3</sub> y NaF (D) + P</p> <p><b>GVI:</b> D+ B.</p>	<p><b>O:</b> comprobar niveles de SP</p> <p><b>R:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupos control no diferencias sig.</li> <li>- Sí ↑↑ en GII, GIV y GVI</li> <li>- En GII, GIV y GIV: ∞</li> </ul>	Restorative dentistry & endodontics

## Estudios observacionales

Autores	Año	Diseño de estudio	Muestra	Objetivo y resultado	Revista y JCR
M. Kido et al. (31)	2005	Transversal	Pulpa n=10	<b>O:</b> analizar expresión de NK1 <b>R:</b> Localización: - Odontoblastos, fibroblastos y células endoteliales. - Axoplasma y axolema de terminales en contacto con odontoblastos. - Extensa en pulpa coronal, bajo capa de odontoblastos.	Archives of histology and cytology

### 5.3 ESTUDIO OBSERVACIONAL EN HUMANOS Y RATAS

Autores	Año	Diseño de estudio	Muestra	Objetivos (O) y resultados (R)	Revista y factor de impacto (JCR)
Y.Cho et al. (32)	2021	Transversal	Pulpas sanas Humanas: 3 Ratas: 3	<b>O:</b> comparar axones que coexpresan VGLUT y NT. <b>R:</b> VGLUT1 y SP (P< 0,05) y principalmente en fibras amielínicas	International Endodontic Journal

↑↑: aumento con significancia estadística / ↓↓: disminución con significancia estadística (p<0,05) / ↑: aumenta / ↓: disminuye sin diferencias estadísticamente significativas / = no diferencias estadísticamente significativas /// **FGC:** fluido crevicular gingival/ **AFS:** muestra de tejido apical/ **PAG:** sustancia gris periacueductal /// **ECA:** tto de conducto radicular /// **PA:** periodontitis apical/ **PAA:** periodontitis apical aguda/ **PAC:** periodontitis apical crónica/ **PIA:** pulpitis irreversible asintomática / **PIS:** pulpitis irreversible sintomática /// **EVA:** escala analógica visual /// **SI:** sangre pulpar / **S2:** sangre periapical tras preparación de conductos / **DEX:** dexametasona

## 6. DISCUSIÓN

A pesar de que la sustancia P es el neurotransmisor peptídico más antiguo (descubierto en 1931), las primeras sugerencias de que la SP podría estar relacionada con el dolor llegaron en 1953, al demostrarse que estaba al menos diez veces más concentrada en la región del ganglio dorsal o sensorial de la médula espinal que en la región ventral o motora. Tras ello, múltiples estudios han investigado su importancia dentro del sistema de neuronas del trigémino y su relación con el dolor dental (33).

La evidencia existente muestra que esta sustancia se encuentra ampliamente distribuida tanto por los tejidos dentales como por las células del sistema inmunitario. Debido al conocimiento de su papel en el dolor e inflamación dental, su estudio ha despertado mucho interés ya que, si su mecanismo es bien conocido, se podrían emplear terapias que ayudasen al control del dolor pulpar y periapical, problema frecuente cuando la patología pulpar y/o periapical están presentes. Son muchos los estudios que tratan de analizar los niveles de SP en diferentes procedimientos para averiguar si existe una correlación entre éstos y los niveles de dolor referidos (5),(31), (20).

En humanos, existen aumentos significativos en los niveles de este neuropéptido cuando se aplican diferentes estímulos como la preparación de cavidad sin exposición pulpar ( $p=0,014$ ) (7) o la estimulación eléctrica ( $p=0,03$ ) (11).

En patologías como caries extensas también aumenta de forma significativa en pulpa asociándose su aumento con muestras dolorosas. (21), en casos de PIS se demuestra que también existe dicho aumento tanto en muestras de FGC (22) (6) como en pulpa (6) (2). Además, en el estudio realizado por G.Akbal Dincer, et al. (5), los niveles de SP aumentados se asociaron a un aumento del dolor, disminuyendo SP tras ECA en FGC pero no de forma significativa. Incluso se han llevado a cabo mediciones in vivo en casos de PIS donde aumentaron los niveles de forma muy significativa ( $p=0,001$ ) (22).

Por tanto, la evidencia existente muestra como en procedimientos de odontología común o en la presencia de patología pulpar y/o periapical se produce un aumento en sus niveles, que podría ser un intento de regular el suministro de sangre pulpar y así controlar el exudado de líquido asociado con el proceso inflamatorio (2). Los posibles mecanismos para el aumento de la sustancia extracelular P incluyen: (a) aumento de la síntesis del neuropéptido en los ganglios del trigémino; (b) aumento de la tasa de transporte; (c) mayor liberación; y (d) niveles disminuidos de peptidasas, lo que daría

como resultado una degradación disminuida de la sustancia P. Por ello, se necesita más investigación en estas áreas para dilucidar el mecanismo de este aumento de la sustancia P (22). De la misma manera, el papel exacto de los mediadores químicos en la patogenia del dolor dental sigue sin estar claro (2). La presencia de SP en concentraciones bajas pero detectables en el GCF de dientes no dolorosos sugiere participación en otros procesos fisiológicos o patológicos (22).

Se han realizado múltiples estudios aplicando diferentes métodos de tratamiento para comprobar los diferentes niveles de dolor en ellos y su asociación posible con los niveles de SP, para tratar de aclarar su papel en el mecanismo del dolor. Los resultados no son coincidentes ni concluyentes. A pesar de que existe gran conformidad entre los diferentes estudios de que se produce una disminución significativa de SP tras ECA, no existe consenso en que se asocie de forma significativa con menores niveles de dolor.

Un estudio piloto realizado por H. Arslan et al. si asocia de forma significativa los niveles de SP con dolor tras ECA en pacientes con PAA (18).

Ensayos tales como los realizados por S. Shin et al. (11), L. Awawdeh et al. muestran que los niveles de SP disminuyen de forma significativa tras ECA convencional (21). En el llevado a cabo por H. Bıçakcı, et al. se comparó la preparación estándar (SPG) con preparación con irrigación continua (PCIG). Los niveles de SP en muestras de tejido apical fueron significativamente más elevadas en el grupo de irrigación continua pero en ambos se produjo una reducción significativa del dolor tras el tratamiento sin diferencias entre grupos (13). En este último y en otros estudios como el de Y. Yoo et al. (12), el tratamiento fue realizado por el mismo operador ya que la técnica de preparación del conducto puede correlacionarse con el dolor postoperatorios. Por tanto, se eliminó ese error. Sin embargo, debemos tener en cuenta que como medicamento intracanal se utilizaron puntos de gutapercha que contienen clorhexidina, lo que podría tener un papel en la disminución del dolor espontáneo de los pacientes (inhiben el crecimiento de bacterias y ayudan a reducir el dolor y la inflamación). Además, cualquier extrusión de detritos puede potencialmente inducir complicaciones posoperatorias como brotes de dolor (13).

Por otro lado, el dolor postoperatorio e intraoperatorio también se ha evaluado comparando diferentes sistemas de limas. En el ensayo clínico llevado a cabo por D. Kherlakian et al., se evaluaron pulpas sanas que iban a ser extraídas por motivos

ortodóncicos y a las cuales se le realizaron tratamiento de conductos. Se lleva a cabo con sistema Reciproc, Waveone y Portaper Next y se evalúa el dolor postoperatorio sin diferencias (15). Tampoco se encontraron diferencias en el ensayo llevado a cabo por A. Gomes et al. donde se evalúa el dolor intraoperatorio en pacientes con PIS o necrosis pulpar, empleando los sistemas MTWO o Reciproc (16).

Debemos tener en cuenta que lesión pulpar puede producir el brote de fibras peptidérgicas, que vuelven a la normalidad después de la curación. La curación pulpar, por lo tanto, involucra neuropéptidos. Los neuropéptidos tienen un papel inmunomodulador al estimular y reclutar células inmunocompetentes. Las células inmunes también pueden expresar receptores de neuropéptidos funcionales. Estos hallazgos sugieren un papel importante de los neuropéptidos en la pulpa dental, no solo en el dolor y la inflamación, sino también en la protección y reparación (22).

El aumento de los niveles de SP y la disminución del dolor en casos en los que se empleaban tratamientos con láser como la fotobiomodulación (PMB), que da como resultado aumento del nivel de sustancia P en GCF, sugiere que el tratamiento con láser puede curar heridas a través de la vía de la sustancia P. De hecho, está demostrado que su reducción provocó directamente la respuesta de curación anormal (9). El estudio del efecto de la fotobiomodulación (PMB) por E. Doğanay Yıldız et al. muestra como en casos de PAA, reduce significativamente los niveles de dolor aumentando los niveles de SP de forma significativa. Para el grupo placebo, no hay una diferencia significativa entre la cantidad total preoperatoria y postoperatoria del nivel de sustancia P y el dolor postoperatorio fue mayor en éste (8). También Yoo y col. (13) investigaron el efecto del láser Nd: YAG sobre el dolor y la reducción de neuropéptidos en el exudado del conducto radicular antes y después del tratamiento de endodoncia, y concluyeron que el láser Nd: YAG tiene efectos favorables sobre la modulación del dolor y la inflamación (9).

Sin embargo, previamente no se detectó un resultado positivo de LPT en la modulación del dolor en el ensayo clínico ciego llevado a cabo por K. Ramalho et al. y en el cual, aunque hubo diferencias significativas con el grupo control, el dolor también disminuyó en el grupo donde se usó láser placebo (14).

Por tanto, aunque actualmente exista este otro enfoque teniendo en cuenta el papel de SP en la reparación y no solo como neurotransmisor, se deben realizar estudios futuros para comprender la sustancia P sobre la cicatrización en endodoncia (9).

Otra forma de evaluar ha sido mediante el uso de diferentes irrigantes. Todos los ensayos concluyen en que no existe asociación significativa entre el uso de irrigantes con los niveles de SP ni de éstos con el dolor postoperatorio (7) (17). Sin embargo, en el realizado por L.Bamini et al. si se asocian niveles de SP más elevados con el dolor preoperatorio (7) y en el llevado a cabo por J. Evangelin et al. con el dolor intraoperatorio. El papel de la sustancia P en los dientes con dolor intraoperatorio y las estrategias involucradas para controlar la expresión de estas moléculas necesita una mayor exploración (18).

Aunque ante esto, es interesante tener en cuenta que el hipoclorito de sodio utilizado como irrigante del conducto radicular para ayudar a reducir el dolor posoperatorio está respaldado en la literatura por razones que se deben a la disminución de la población bacteriana o que tiene una mejor capacidad de disolución de tejidos (7). Sin embargo, en estos estudios, el ketorolaco trometamina utilizado como irrigante del conducto radicular pudo controlar mejor la expresión de la sustancia P después de la preparación del conducto radicular que el hipoclorito de sodio o la solución salina. Puede deberse a que es un potente inhibidor de la COX-1 y, por este mecanismo, pudo romper el ciclo de retroalimentación local positiva existente entre los mediadores inflamatorios y los neuropéptidos (8). Por tanto, se debe tener en cuenta la respuesta fisiológica a la inflamación como resultado de interacciones complejas entre múltiples mediadores inflamatorios ('sopa inflamatoria') y neuromediadores en lugar de presencia o cantidad de cualquier mediador particular (18).

Por último y con respecto a esto, se deben destacar los resultados obtenidos en el estudio observacional llevado a cabo por Y. Cho et al. y realizado en tiempos actuales. En dicho estudio se evalúa la coexpresión de SP y VGLUT en la pulpa dental humana de forma comparativa con la de rata. Es importante ya que múltiples estudios han demostrado que SP y CGRP están involucrados en la potenciación de la transmisión sináptica mediada por glutamato y la sensibilidad a las entradas sensoriales, más que directamente en la mediación del dolor (Russo 2015, Iyengar et al. 2017). Es decir, que se requiere una cooperación entre la señalización mediada por glutamato y SP para el desarrollo de la hiperalgesia inflamatoria.

A pesar de que debemos tener en cuenta que la muestra humana es pequeña (n=3), los resultados muestran que mientras en la pulpa dental de rata SP y CGRP solo se expresan en axones VGLUT2, en la pulpa dental humana se expresan en axones VGLUT2 + así como VGLUT1. Teniendo en cuenta todo lo anterior, esto plantea también la posibilidad de que el mecanismo periférico asociado al dolor inflamatorio sea diferente entre la rata y el ser humano por lo que se deberá tener precaución al extrapolar los resultados de muestras en ratas a la neurobiología humana y práctica clínica (32).

## **7. CONCLUSIONES**

Según la evidencia científica disponible analizada en este trabajo, podemos llegar a la conclusión de que a pesar del aumento estadísticamente significativo de la sustancia P en casos de patología pulpar y/o periapical, no se puede afirmar su papel principal en el mecanismo periférico del dolor. Es por ello que se deben realizar estudios bien diseñados en humanos donde se tenga en cuenta su papel en otros procedimientos fisiológicos como el reclutamiento de células del sistema inmunitario y su acción en la reparación de los tejidos. Además, se debe tener en cuenta todo el conjunto de mediadores inflamatorios y neurotransmisores que participan en la respuesta inflamatoria pulpar, ya que es un proceso complejo donde ocurren gran cantidad de reacciones que también contribuyen a potenciar el dolor.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Caviedes-Bucheli J, Muñoz HR, Azuero-Holguín MM, Ulate E. Neuropeptides in Dental Pulp: The Silent Protagonists. *J Endod.* 2008 Jul;34(7):773–88.
2. Awawdeh L, Lundy FT, Shaw C, Lamey PJ, Linden GJ, Kennedy JG. Quantitative analysis of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in pulp tissue from painful and healthy human teeth. *Int Endod J.* 2002 Jan;35(1):30–6.
3. Sacerdote P, Levrini L. Peripheral mechanisms of dental pain: the role of substance P. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:951920.
4. Gibbs Jennifer HK. Mechanisms of ofontogenic and non-odontogenic pain. In: *Ingle´s endodontics 6.* 2008. p. 376–87.
5. Park SK, Choi SK, Kim YG, Choi SY, Kim JW, Seo SH, et al. Parvalbumin-, substance P- and calcitonin gene-related peptide-immunopositive axons in the human dental pulp differ in their distribution of varicosities. *Sci Rep.* 2020 Jun;10(1):10672.
6. Akbal Dincer G, Erdemir A, Kisa U. Comparison of Neurokinin A, Substance P, Interleukin 8, and Matrix Metalloproteinase-8 Changes in Pulp tissue and Gingival Crevicular Fluid Samples of Healthy and Symptomatic Irreversible Pulpitis Teeth. *J Endod.* 2020 Oct;46(10):1428–37.
7. Caviedes-Bucheli J, Correa-Ortíz JA, García LV, López-Torres R, Lombana N, Muñoz HR. The effect of cavity preparation on substance P expression in human dental pulp. *J Endod.* 2005 Dec;31(12):857–9.
8. Bamini L, Anand Sherwood I, Abbott P V, Uthandakalaipandian R, Velu V. Influence of anti-inflammatory irrigant on substance P expression for single-visit root canal treatment of teeth with irreversible pulpitis. *Aust Endod J J Aust Soc Endodontology Inc.* 2020 Apr;46(1):73–81.
9. Doğanay Yıldız E, Arslan H, Köseoğlu S, Arabacı T, Yıldız DA, Savran L. The effect of photobiomodulation on total amount of substance P in gingival crevicular fluid: placebo-controlled randomized clinical trial. *Lasers Med Sci.* 2019 Apr 4;34(3):517–23.

10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009 Jul;6(7):e1000097.
11. Avellán N-L, Sorsa T, Tervahartiala T, Forster C, Kemppainen P. Experimental tooth pain elevates substance P and matrix metalloproteinase-8 levels in human gingival crevice fluid. *Acta Odontol Scand.* 2008 Feb;66(1):18–22.
12. Shin SJ, Lee W, Lee J Il, Baek SH, Kum KY, Shon WJ, et al. Matrix metalloproteinase-8 and substance P levels in gingival crevicular fluid during endodontic treatment of painful, nonvital teeth. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2011 Oct;112(4):548–54.
13. Yoo Y-J, Shon W-J, Baek S-H, Kang MK, Kim H-C, Lee W. Effect of 1440-nanometer neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser irradiation on pain and neuropeptide reduction: a randomized prospective clinical trial. *J Endod.* 2014 Jan;40(1):28–32.
14. Bıçakcı H, Çapar İD, Genç S, İhtiyar A, Sütçü R. Influence of Rotary Instrumentation with Continuous Irrigation on Pain and Neuropeptide Release Levels: A Randomized Clinical Trial. *J Endod.* 2016 Nov;42(11):1613–9.
15. Ramalho KM, de Souza LMP, Tortamano IP, Adde CA, Rocha RG, de Paula Eduardo C. A randomized placebo-blind study of the effect of low power laser on pain caused by irreversible pulpitis. *Lasers Med Sci.* 2016 Dec;31(9):1899–905.
16. Kherlakian D, Cunha RS, Ehrhardt IC, Zuolo ML, Kishen A, da Silveira Bueno CE. Comparison of the Incidence of Postoperative Pain after Using 2 Reciprocating Systems and a Continuous Rotary System: A Prospective Randomized Clinical Trial. *J Endod.* 2016 Feb;42(2):171–6.
17. Gomes AC, Soares AJ, Souza EM, Zaia AA, Silva EJNL. Intraoperative discomfort associated with the use of a rotary or reciprocating system: a prospective randomized clinical trial. *Restor Dent Endod.* 2017 May;42(2):140–5.
18. Evangelin J, Sherwood IA, Abbott P V., Uthandakalaipandian R, Velu V. Influence of different irrigants on substance P and IL-8 expression for single visit root canal treatment in acute irreversible pulpitis. *Aust Endod J.*

2020 Apr 3;46(1):17–25.

19. Arslan H, Yıldız ED, Köseoğlu S. Effects of endodontic treatment on salivary levels of CGRP and substance P: a pilot study. *Restor Dent Endod.* 2020 Aug;45(3):e40.
20. Velasco-Ortega E, Monsalve-Guil L, Jiménez-Guerra A, Ortiz-García I, Crespo De La Rosa JC, Coveñas R, et al. Involvement of the substance P/neurokinin-1 receptor system in oral pain and inflammation. Vol. 34, *Journal of biological regulators and homeostatic agents.* Italy; 2020. p. 215–9.
21. Rodd HD, Boissonade FM. Substance P expression in human tooth pulp in relation to caries and pain experience. *Eur J Oral Sci.* 2000 Dec;108(6):467–74.
22. Awawdeh LA, Lundy FT, Linden GJ, Shaw C, Kennedy JG, Lamey P-J. Quantitative analysis of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in gingival crevicular fluid associated with painful human teeth. *Eur J Oral Sci.* 2002 Jun;110(3):185–91.
23. Bowles WR, Withrow JC, Lepinski AM, Hargreaves KM. Tissue levels of immunoreactive substance P are increased in patients with irreversible pulpitis. *J Endod.* 2003 Apr;29(4):265–7.
24. Kotani Y, Hirota Y, Sugiyama K, Joh S, Shibutani T, Matsuura H, et al. Effects of noxious stimuli and anesthetic agents on substance P content in rat central nervous system. *Jpn J Pharmacol.* 1986 Jan;40(1):143–7.
25. Hong D, Byers MR, Oswald RJ. Dexamethasone treatment reduces sensory neuropeptides and nerve sprouting reactions in injured teeth. *Pain.* 1993 Nov;55(2):171–81.
26. Zubrzycka M, Janecka A. Substance P content in the cerebrospinal fluid and fluid perfusing cerebral ventricles during elicitation and inhibition of trigemino-hypoglossal reflex in rats. *Brain Res.* 2002;941(1–2):29–33.
27. Haug SR, Berggreen E, Heyeraas KJ. The effect of unilateral sympathectomy and cavity preparation on peptidergic nerves and immune cells in rat dental pulp. *Exp Neurol.* 2001 May;169(1):182–90.
28. Zubrzycka M, Szemraj J, Janecka A. Effect of tooth pulp and periaqueductal

- central gray stimulation on the expression of genes encoding the selected neuropeptides and opioid receptors in the mesencephalon, hypothalamus and thalamus in rats. *Brain Res.* 2011 Mar;1382:19–28.
29. de Oliveira Gallinari M, Ângelo Cintra LT, Benetti F, Rahal V, Ervolino E, Fraga Briso AL, et al. Pulp response of rats submitted to bleaching and the use of different anti-inflammatory drugs. *PLoS One.* 2019 Jan 1;14(1):e0210338.
  30. da Silva LMAV, Cintra LTA, Gallinari M de O, Benetti F, Rahal V, Ervolino E, et al. Influence of pain-relieving therapies on inflammation and the expression of proinflammatory neuropeptides after dental bleaching treatment. *Restor Dent Endod.* 2020 May;45(2):e20.
  31. Kido MA, Ibuki T, Danjo A, Kondo T, Zhang J-Q, Yamaza T, et al. Immunocytochemical localization of the neurokinin 1 receptor in rat dental pulp. *Arch Histol Cytol.* 2005 Dec;68(4):259–65.
  32. Cho YS, Ko HG, Han HM, Park SK, Moozhayil SJ, Choi SY, et al. Vesicular glutamate transporter-immunopositive axons that coexpress neuropeptides in the rat and human dental pulp. *Int Endod J.* 2021 Mar;54(3):377–87.
  33. Goodale DB. The role of substance P in simultaneously mediating oral pain and inflammation. *Anesth Prog.* 1981;28(2):41–3.